

Année 1953

T H E S E

pour le

N°
686

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

R O U G I E R Marcel, André - né le 21 Août 1922 à AUBUSSON (Creuse)

Présentée et soutenue publiquement le 1953

C O N T R I B U T I O N à l' E T U D E de la R E S I S T A N C E

à l' I S O N I A Z I D E et du T A U X P L A S M A T I Q U E

O B T E N U par P R I S E S B L O Q U E E S.

Président : M. Etienne BERNARD, Professeur

Thèse Ronéotypée

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

6e 1953

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

D U G I E R Marcel, André - né le 21 Août 1922 à AUBUSSON (Creuse)

Présentée et soutenue publiquement le 1953

C O N T R I B U T I O N à l' E T U D E de la R E S I S T A N C E
à l' I S O N I A Z I D E et du T A U X P L A S M A T I Q U E
O B T E N U par P R I S E S B L O Q U E E S

Président : M. Etienne BERNARD, Professeur

Thèse Ronéotypée



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOIN,

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. BAUDOIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC,
 DELBET, GOUGEROT (H.), GUILLAIN, HARVIER, LAIGNEL-LAVASTINE,
 LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION,
 MATHIEU, MOCQUOT, MOLON, OLIVIER, OMBREDANNE, SANNIE,
 SEBILLEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE.

I. - PROFESSEURS

IM.

Anatomie CORDIER (G.)
 Anatomie pathologique DELARUE (A.)
 Bactériologie GASTINEL (P.)
 Biologie appliquée à l'Education
 physique et aux Sports CHAILLEY-BERT (P.)
 Biologie médicale VERNE (J.)
 Cancérologie médicale et sociale HUGUENIN (R.)
 Carcinologie OBERLING (C.)
 Chimie médicale POLONOVSKI (M.)
 (Hôtel-Dieu.....BROCQ (P.)
 (St. Antoine.....CADENAT (F.)
 Clinique chirurgicales (Salpêtrière.....MONDOR (H.)
 (Cochin.....QUENU (J.)
 Clinique chirurgicale réparatrice
 et orthopédique HARLE d'AUBIGNE (R.)
 Clinique de cardiologie DONZELOT (E.)
 Clinique de chirurgie infantile et
 d'orthopédie FEVRE (M.)
 Clinique de chirurgie pleuro-
 pulmonaire MONOD (R.)
 Clinique de tuberculose BERNARD (E.)
 Clinique de neuro-chirurgie PETIT-DUTAILLIS (D.)
 Clinique de puériculture LELONG (M.)
 Clinique des maladies cutanées et
 syphilitiques.....DEGOS (R.)
 Clinique des maladies du sang CHEVALIER (P.)
 Clinique des maladies du système
 nerveux ALAJOUANINE (T.)

Clinique des maladies des enfantsDEBRE (R.)
 Clinique des maladies infectieuses....MOLLARET (P.)
 Clinique des maladies mentales et
 de l'encéphaleDELAY (J.)
 Clinique gynécologiqueFUNK-BRENTANO (P.)
 (Hôtel-Dieu....BENARD (H.)
 Cliniques médicales (Bichat.....LAROCHÉ (G.)
 (Cochin.....MOREAU (R.)
 (Pitié.....LEMAIRE (A.)
 Clinique médicale d'hydro-climato-
 logie thérapeutiqueJUSTIN-BESANCON (L.)
 Clinique médicale propédeutique....PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
 (Tarnier.....LANTUEJOUL (P.)
 Cliniques obstétricales(Baudelocque...LEVY-SOLAL (E.)
 (Port-Royal....LACOMME (H.)
 Clinique ophtalmologique.....VELTER (E.)
 Clinique oto-rhino-laryngologique.....AUBIN (A.)
 Clinique physio-pathologique des
 problèmes alimentaires (chaire
 à titre personnel).....RICHEL (C.)
 Clinique psychiatrique infantile.....HEUYER (C.)
 Clinique rhumatologiqueCOSTE (F.)
 Clinique stomatologiqueDECHAUME (H.)
 Clinique thérapeutique chirurgicale...SENEQUE (J.)
 Clinique thérapeutique médicale.....CHABROL
 Clinique urologiqueFEY (B.)
 EmbryologieGIROUD (A.)
 GénétiqueLAMY (H.)
 Histoire de la médecine et de la
 chirurgieHOQUIN (H.)
 HistologieCHAMPY (C.)
 Hygiène et clinique de la première
 enfanceCATHALA (J.)
 Hygiène et médecine préventiveJOANNON (C.)
 Médecine du travailDESOILLE (H.)
 Médecine légalePIEDELIEVRE (R.)
 Parasitologie et histoire
 naturelle médicaleGALLIARD (H.)
 Pathologie chirurgicaleDE GAUDART D'ALLAINES (F.)
 Pathologie exotiqueLAVIER (G.)
 Pathologie expérimentale et comparée...LENEGRE (J.)
 Pathologie médicaleBARIETY (H.)
 Pathologie et thérapeutique générales.DE GENNES (L.)
 Pharmacologie et matière médicale....HAZARD (R.)
 Physico-chimie médicale (Chaire
 à titre personnel).....DOGNON (A.)
 Physiologie ...BINET (L.)
 Physique médicaleSTROHL (A.)
 Radiologie médicaleDESGREZ (H.)
 Technique chirurgicale ...MOULONGUET (P.)
 ThérapeutiqueTURPIN (R.)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES.

MM.		MM.	
Anatomie	(DEBEYRE (J.) (DELAMS (A.))		(HUGUIER (J.) (LAURENCE (G.) (LEGER (L.))
Anatomie pathologique..	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.)Pr.s.ch. (BUSSE (F.))	Pathologie chirurgi- cale	(OLIVIER (Cl.) (PADOVANI (P.) (POILLEUX (M.) (ROUX (L.) (RUDLER (J.C.) (VERNE (J.M.))
Bactériologie	(FASQUELLE (R.) (NEVOT (A.))		
Biologie médicale	BOURLIERE (F.) (ETTORI (J.) (Pr.s.ch.	Pathologie expérimentale ..	MERKLEN (P.) (BERNARD (J.) (BOUDIN (G.) (CASTAIGNE (P.) (CONTE (M.) (DECOURT (J.) (DOMART (A.) (DREYFUS Gilbert (FAUVERT (R.))
Chimie médicale	(JAYLE (M.F.) (Pr.s.ch. (SCHAPIRA (G.))		
Dermato-Syphiligraphie..	N.... (BULLIARD (H.) (Pr.s.ch.	Pathologie médicale..	(HAMBURGER (J.) (KOURILSKY (R.) (MULLIEZ (P.) (PIERRAULT (M.) (RAMBERT (P.) (THIEFFRY (St.) (TURIAF (N.... (N.... (N....
Histologie	(COUJARD (R.) (DESCLAUX (P.))		
Hydrologie	DEBRAY (C.)		
Hygiène	(BOYER (J.) (DEPARIS (M.))		
Médecine légale	(DEROBERT (L.) (GAULTIER (M.))		
Neurochirurgie .	N....		
Neurologie	SEZE (S de) (GRASSET (J.) (LEPAGE (F.) (MAYER (M.)	Pédiatrie	(LAPLANE (R.) (MARIE (J.) (LEVY (Mlle J.))
Obstétrique	(MERGER (R.) (RAVINA (J.) (VARANGOT (J.))	Pharmacologie	(Pr.s.ch. (CHEYMOL (J.H.) (Pr.s.ch. (BARGETON (D.) (Pr.s.ch.
Ophtalmologie ..	(OFFRET (G.) (DESVIGNES (P.))	Physiologie	(PARROT (J.L.))



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552217_0042

III.

Oto-rhino- (MALPHEE (N.)
Laryngologie... (Pr.s.ch.
Laryngologie... (MIDURO (R.)
Parasitologie.. BRUMPT (L.)
Parasitologie
coloniale ff.. CHABAUD
Pathologie (BOULIER (P.)
chirurgicale... (BAUMANN (J.)
(GOSSET (J.)

III.

Physique (DJOURNO (A.)
médicale (GOUGEROT (L.)
Psychiatrie.. BARUK (H.)
Psychiatrie
infantile... MICHAUX (L.)
Stomatologie. CHAPUT (Eme A)
Thérapeutique PERRAULT
chargé de
l'enseigne-
ment
Urologie KUSS (R.)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE.

pour le service des étudiants.

III. BRINDEAU (A.) (Obstétrique) GATELIER (J.) (Clinique chi-
rurgicale) LE LORIER (V.) (Obstétrique)
VAUDESCHAL (R.) (Obstétrique)

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE INTERNE

à titre permanent.

III.

Clinique chi- (HAMEL (A.)
rurgicale.... (HEN GAUX (G.)
(PATEL (J.)
(SICARD (...)
Clinique médi- (BOULIER (R.)
cale (BROUET (G.)
(CACHERA (R.)
(GARDIN (J.)

III.

(HAGUEAU (H.)
Clinique mé- (MARCHAL (G.)
dicale (SOULIE (E.)
Clinique (DEGONNET (L.)
obstétricale (CALLE (G.)
Clinique oph-
talmologique RENARD (G.)
Clinique
urologique .. COUVILLIERE (R.)

III.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)

Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur Docteur HANN (L.)

(M. DOULIN (G.)

Bibliothécaires (Mlles DUMITRE (P.),
(GOICHON (L.M.), LE NOIR (G.),
(METHE (F.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui
lui seront présentées, doivent être considérées comme pro-
pres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune
approbation ni improbation.

A MA MERE

A MON PERE

A MA SOEUR

A MA FIANCEE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A N O T R E

PRESIDENT DE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur E. BERNARD
Professeur de Clinique de Tuberculose

A MESSIEURS

LES PROFESSEURS DE NOTRE JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur L U T O N
Professeur de Clinique Médicale
Directeur de l'Ecole de Médecine
Médecin-Chef de l'Hôpital Sanatorium Sabourin
Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui a bien voulu nous autoriser à effectuer ce travail dans son Service.
Avec notre profond respect.

A Monsieur le Docteur R E N A R D
Médecin-Directeur de l'Hôpital Sanatorium Sabourin,

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse, et à qui nous exprimons notre très vive gratitude pour la bienveillance avec laquelle il nous a guidé.

A Monsieur M. C O U L E T
Chef de Laboratoire à l'Hôtel-Dieu,

en témoignage de reconnaissance pour les conseils qu'il nous a généreusement prodigués.

A B. P U V I N E L
Interne à l'Hôpital Sanatorium Sabourin,

dont l'amitié nous a été si précieuse en toutes circonstances.

A TOUS LES MAITRES de l'ECOLE de MEDECINE de CLERMONT-FD

I N T R O D U C T I O N

Dès que l'Isoniazide fut utilisée en thérapeutique, la question a été soulevée de la résistance du bacille de Koch à ce nouveau représentant de la chimiothérapie antituberculeuse par analogie avec celle qui fut rencontrée à l'égard de la Streptomycine. Et, malgré les premières impressions optimistes de certains auteurs qui semblaient douter de cette résistance, les faits sont venus rapidement contredire cette opinion.

In vitro on peut obtenir très rapidement des bacilles résistants à des concentrations infiniment supérieures à celles obtenues dans le sang. Dès Mai 1952 furent publiées les premières observations mentionnant la survenue d'une résistance, parfois très précoce, chez des malades traités par l'Isoniazide.

La résistance étant appréciée quantitativement selon diverses méthodes, dont celle que nous avons utilisée et que nous décrirons plus loin, il est intéressant de comparer

le chiffre obtenu avec celui qui mesure la concentration sanguine en Isoniazide, en tenant compte du fait, qu'en matière d'affection chronique, il importe davantage d'obtenir une courbe de concentration présentant une flèche élevée plutôt qu'un plateau modéré.

S'inspirant du travail qu'il avait antérieurement effectué concernant le P.A.S., le Docteur RENARD nous a suggéré d'examiner, parallèlement à l'étude de l'isoniazido-résistance, les variations de l'isoniazidémie selon le mode d'absorption, en nous en tenant à la voie orale dont la commodité offre un incontestable avantage pratique.

Nous étudierons donc :

- 1°) l'état de sensibilité ou de résistance à l'égard de l'Isoniazide de 34 malades du Service de Pneumophtisiologie du Professeur LUTON à l'Hôpital Sanatorium Sabourin (P.d.D.) en examinant la façon dont fut conduit le traitement,
- 2°) la teneur du sang en Isoniazide selon que le médicament est absorbé par prises séparées ou en prises bloquées, ceci afin de nous efforcer de déterminer s'il est possible d'obtenir une concentration sanguine supérieure et d'espérer forcer ainsi certains taux de résistance.

Nous soulignons, dès maintenant, que nous nous sommes tenus volontairement, quant à nos conclusions, au seul point de vue de laboratoire et que nous entendons rester dans ses limites strictes sans en tirer de déductions trop hâtives. En effet, l'isoniazid-resistance se reflète par nécessairement l'inefficacité de traitement et le parallélisme est loin d'être absolu entre la résistance, bactériologiquement parlant, et le comportement clinique des malades.

Si donc il nous arrive d'évoquer l'aspect clinique et radiologique des malades, c'est uniquement en raison de la relation entre la forme de la tuberculose et l'apparition plus ou moins rapide de la résistance.

PREMIERE PARTIE

LA RESISTANCE A L'ISONIAZIDE

Il importe d'abord de préciser la notion de résistance. Bactériologiquement parlant, le terme se suffit à soi-même, une fois déterminées les conditions techniques à respecter.

Si l'on veut élargir le problème et tenter de tirer des conclusions pratiques du chiffre obtenu, il faut auparavant évoquer deux aspects de la question :

1 - A quel taux d'Isoniazide est normalement sensible le bacille tuberculeux ?

On peut admettre que les bacilles des souches humaines et bovines voient leur croissance inhibée, selon la souche et le milieu, par des concentrations allant de 0,02 à 0,1 gamma/cc. En milieu de Dubos on n'observe aucune croissance de la souche H 37 RV en présence de 0,05 gamma d'Isoniazide par centimètre cube après 15 jours, même avec un inoculum important.

Les travaux de RIST et ceux de HOBBY et LEVERT ont permis de noter qu'un petit nombre de bacilles résistent à des concentrations considérables, allant jusqu'au 20 gamma/cc.

D'après P.J. COLETOS " à de très rares exceptions " près (1 % environ)... les bacilles émis par les malades " avant tout traitement se révèlent sensibles à 0,1 gamma/cc. "

Il ne semble pas qu'il y ait de malades résistant d'emblée avant tout traitement par l'Isoniazide.

II - Quel est le taux qui permet d'affirmer qu'un malade est résistant ?

D'une part cette limite est fixée par le taux sanguin d'antibiotique que l'on peut atteindre.

Mais, toujours d'après COLETOS il semble que le taux de 1 gamma soit, selon l'expression de l'auteur un "seuil de résistance" ou une "zone d'alarme".

En effet, dès que ce taux de résistance est atteint d'une part celle-ci augmente rapidement par la suite, d'autre part l'état du malade tend à s'aggraver, surtout radiologiquement, cette aggravation pouvant être évitée par l'association de l'Isoniazide avec un autre antibiotique.

Ceci tend à montrer combien on doit nuancer les conclusions aussi bien en ce qui concerne les titrages de résistances que les mesures d'isoniazidémie.

LES METHODES de TITRAGE de la RESISTANCE
à l'ISONIAZIDE

Les méthodes utilisées sont en tous points comparables à celles utilisées pour déterminer la streptomycinorésistance. Pourtant remarque COLETOS et collaborateurs, s'il est facile pour la Streptomycine de déterminer le seuil de résistance ayant une signification clinique, il n'en est pas de même pour les sulfones et le P.A.S., car :

" Ces antibiotiques étant administrés par voie orale
" dans la majorité des cas, il devient assez malaisé d'es-
" compter pour tous les malades une courbe de concentration
" et d'élimination stable. Cette évaluation devient d'autant
" plus difficile que rares sont les malades susceptibles
" d'observer une discipline rigoureuse dans le rythme d'ab-
" sorption de l'un ou de l'autre de ces antibiotiques, sou-
" vent perturbé d'ailleurs par l'apparition de petits ma-
" laises qui justifient aux yeux du malade et du médecin
" des écarts appréciables dans la posologie quotidienne
" de la drogue ".

Il semble que ces réflexions ne puissent s'appliquer à l'Isoniazide étant donné qu'aux doses où il est administré couramment, le médicament est bien toléré.

Ces méthodes sont régies par la nécessité de traiter convenablement les produits pathologiques afin de détruire

la flore microbienne associée tout en respectant au maximum la vitalité des bacilles.

D'autre part, il convient d'ensemencer sur milieux à la fois résistants aux surinfections et très sensibles au développement des colonies bacillaires.

On peut classer ces méthodes en deux groupes :

- 1°) Les méthodes indirectes qui consistent à faire une première culture sur milieu de Löwenstein-Jensen, puis repiquer sur Dubos au Twen 80.

Cette seconde culture est ramenée à la dilution de 1 mg/cc et on en porte 0,1 cc, soit 0,1 mg de bacilles, sur milieu de Youmans au sérum humain additionné de quantités connues d'Isoniazide.

Ces méthodes présentent l'avantages de favoriser une étude comparative car pour chaque examen on ensemence un même nombre de bacilles.

Par contre, elles sont longues et difficiles à appliquer dans un laboratoire surchargé.

- 2°) Les méthodes directes qui sont elles-mêmes de deux types

- 1) par culture sur lames, qui a l'avantage de la simplicité et de l'économie, mais qui ne convient que si l'expectoration est suffisamment riche en bacilles
- 2) la méthode mise au point par COLITSOS et BOISVERT que nous avons utilisée et que nous décrirons

ci-dessous.

Elle consiste à ensemençer en milieu de Löwenstein-Jensen réparti dans des tubes de Legroux.

Les auteurs énoncent d'ailleurs leur préférence pour les milieux solides qui conviennent mieux à la primoculture, donc au titrage direct, et enfin ne faussent pas la composition ni l'aspect de la population bactérienne.

Nous avons utilisé les tubes délivrés par l'Institut Pasteur selon le mode d'emploi prescrit et qui comprend 4 phases :

I - Homogénéisation et destruction de la flore microbienne associée.

Dans un mortier stérile on met environ 2cc de crachats auxquels on ajoute, selon leur consistance 2, 4 ou 6cc d'une solution stérile de soude à 4 % préparée comme suit :

soude caustique pure	
en pastilles	4 g
eau	96 cc

L'ensemble est laissé 1 à 2 heures à l'étuve à 38°. On peut d'ailleurs aussi bien laisser séjourner trois heures à la température du laboratoire, en ayant soin de bien envelopper le mortier.

II - Neutralisation.

On ajoute une goutte de solution aqueuse de tournesol stérile à 30 % et on neutralise avec de l'acide sulfurique à 4 %, avec grande précaution.

Le mélange primitivement teinté en bleu par le tournesol doit arriver à la teinte lilas.

Il importe que la neutralisation soit menée très doucement ; en effet, si on passe brutalement de la teinte bleue à la teinte rouge, c'est-à-dire en milieu acide, il se forme un précipité de mucine qui empêche d'obtenir ultérieurement une répartition homogène dans les tubes de culture.

III - Ensemencement.

Il s'effectue dans une série de six tubes comprenant un tube témoin et 5 tubes renfermant respectivement 0,1 - 0,5 - 1 - 5 et 10 gammas d'Isoniazide.

Il s'agit de tube de Legroux, de 50 cm² de surface ; Il importe, en effet, d'utiliser des récipients à surface plane et régulière.

Pour effectuer l'ensemencement, on verse à l'aide d'une pipette Pasteur vingt gouttes dans chaque tube, on étale le liquide sur toute la surface du milieu, on bouche, on capuchonne et on porte à l'étuve à 37°5 - 38° à plat. Il nous a paru que les résultats étaient meilleurs si on laissait quelques heures les tubes à la température du

laboratoire, non capuchonnés, et qu'on ne les portait à l'étuve que lorsque la surface du milieu présentait l'apparence de la dessiccation.

Notre expérience est trop limitée pour systématiser cette manière, aussi nous bornons-nous à signaler le fait.

IV - La lecture des résultats.

Il est possible, dès le 7ème ou 8ème jour de faire une lecture microscopique, en tenant compte que seuls les groupements bacillaires en torsades, écheveaux ou circonvolutions autorisent à conclure à l'existence de colonies bacillaires naissantes.

La lecture microscopique que nous avons pratiquée s'effectue vers le 15ème jour, parfois avant. On voit alors de fines colonies bacillaires d'aspect punctiforme et brillant tranchant sur le fond bleu du milieu imprégné de tournesol.

Il est prudent de conserver les tubes à l'étuve au moins 6 semaines, l'apparition de colonies tardives étant toujours possible. En fait, nous avons pu constater que, si c'est là une précaution utile, dans la quasi totalité des cas, la lecture est nette au bout de deux à trois semaines. La question mériterait d'ailleurs d'être résolue du compte que l'on doit tenir des cas où le développement de la culture est tardif, cette éventualité semblant indiquer un certain mode de sensibilité du bacille à l'antibiotique.

Il est à noter que dans quelques cas ce n'est pas dans le tube témoin que les colonies apparaissent en premier. D'après COLETOS il s'agirait d'une stimulation par l'antibiotique du bacille résistant.

La technique étant suivie rigoureusement, surtout en ce qui concerne l'égalité du nombre de gouttes d'inoculum lors de l'ensemencement, le nombre de colonies dans chaque tube comparé à celui du témoin permet une appréciation quantitative de la résistance aux différents taux de concentration d'antibiotique.

Il est à remarquer d'ailleurs qu'en général le résultat est très net, et on constate en suivant la gamme une limite très précise au-dessous de laquelle les colonies sont abondantes et souvent en nombre sensiblement égal.

oo

oo

oo

Comme nous l'avons rappelé dans l'introduction, l'isoniazidorésistance a été évoquée dès les premières études sur l'Isoniazide et dès Mai 1952 RIST pouvait émettre la crainte que cette résistance apparaisse en clinique, aussi rapidement que la streptomycinorésistance, vu la facilité avec laquelle on obtenait au laboratoire des souches résistant 100 et 1 000 fois plus que les souches originelles.

Au même moment KNOX et ses collaborateurs précisèrent que la résistance ainsi obtenue persiste après six passages successifs sur milieux dépourvus d'Isoniazide.

GOULDING et ses collaborateurs confirmaient cette notion et ajoutaient que les bacilles rendus résistants *in vitro* le sont également *in vivo*.

WEISMANN notait d'autre part que l'apparition de la résistance est suivie d'une aggravation de la situation clinique.

Depuis que nous avons entrepris ce travail, les publications concernant la résistance à l'Isoniazide et les conditions de son apparition se sont multipliées, le problème essentiel étant d'une part de déterminer les moyens de l'éviter et, d'autre part, de suivre son évolution aussi bien envisagée sous l'angle de son installation progressive que

Il semble bien que l'unanimité se soit faite autour du principe que chez les malades traités par l'Isoniazide seul la résistance apparaît rapidement.

Certains auteurs ont douté de cette notion. C'est ainsi que LETACON et collaborateurs étudiaient la sensibilité des bacilles isolés de l'expectoration de 29 malades avant et pendant traitement. Ces malades atteints de tuberculose ulcéreuse chronique grave sont répartis en trois groupes

sensiblement égaux, dont l'un reçoit de l'Isoniazide seul, l'autre Isoniazide associé au P.A.S. et le troisième Isoniazide plus Streptomycine. Les auteurs notent qu'ils n'ont pas constaté de modification ou de différence de résistance et que le taux de celle-ci reste dans les limites des taux plasmatiques thérapeutiques.

Il faut reconnaître que les observations inverses sont beaucoup plus nombreuses.

DYE et collaborateurs constatent que parmi 70 malades ayant reçu 150 mg d'Isoniazide seul pendant 120 jours, ils comptent 8 résistants, tandis que chez 53 malades ayant été traités par l'Isoniazide aux mêmes doses mais avec 2gr de Streptomycine tous les trois jours, ils ne rencontrent pas de résistants.

E. BERNARD et collaborateurs donnent une proportion beaucoup plus forte. En effet, sur 25 souches initialement sensibles à 0,1 gamma, ils en retrouvent 13 qui résistent à plus de 5 gammas (soit 52 %) après 3 mois de traitement à l'Isoniazide seul. Il semble que la résistance ne soit pas le fait d'une accoutumance mais aurait à son origine des bacilles d'emblée résistants dont l'existence a été envisagée ainsi que nous l'avons cité plus haut. Par contre, cette proportion diminue notablement si on envisage les traitements associés : sur 6 malades, un seul devient résistant, et entre 0,1 et 1 gamma.

Mlle LOTTE et Mme POUSSIER donnent comme chiffres, après 3 mois de traitement, 12 % résistant à 1 gamma, 25 % à 5 et 22 % à 20 gammas et plus.

Par ailleurs, la notion semble couramment admise de l'influence de l'état de sensibilité ^{ou} de résistance antérieurement acquise à un autre antibiotique, notamment à la Streptomycine, sur le développement de l'isoniazidorésistance.

Pour COLETSOS, 64 % des malades streptomycinorésistants deviennent isoniazidorésistants au 3ème mois et, 71 % au 5ème mois du traitement par l'Isoniazide seul.

BOWEN et COLLINS rapportent les cas de 5 malades résistants ou sensibilisés à la Streptomycine ou au P.A.S. ; chez 3 d'entre eux, les germes sont devenus 16 fois plus résistants à l'Isoniazide qu'au début.

C'est ce qu'il ressort aussi de la statistique présentée par GERMIZ-RIEUX et collaborateurs, l'isoniazidorésistance étant de 100 % au 5ème mois de traitement chez les streptomycinorésistants, contre 38,5 % chez les streptomycinosensibles.

Les résultats sont comparables, peut-être un peu moins nets pourtant, en ce qui concerne l'influence de la résistance au P.A.S.

La question est d'ailleurs d'importance, car si on admet la nécessité du traitement associé, on conçoit l'intérêt du choix de l'antibiotique administré concurremment à l'Isoniazide. Quant à l'évolution de l'isoniazidorésistance, une fois celle-ci établie, elle a été relativement peu étudiée, car il faut un certain recul pour pouvoir l'apprécier.

oo

oo

oo

Nous avons examiné l'état de sensibilité à l'Isoniazide de 54 malades de l'Hôpital Sanatorium Sabourin, dont l'examen des crachats montrait des B.K. Pour 20 de ceux-ci, nous n'avons obtenu de culture ni dans le tube témoin, ni dans la gamme de tubes contenant de l'Isoniazide.

C'est donc parmi 34 malades que nous avons pu constituer deux groupes selon qu'ils étaient sensibles ou résistants.

La presque totalité des déterminations fut pratiquée après le traitement par l'Isoniazide, d'une durée de trois mois à la dose classique de 4 mg /Kg ceci en vue d'une seconde cure éventuelle.

Nous dirons à propos de chacun d'eux quelques mots de l'aspect clinique et radiologique de l'affection pour les situer plus précisément, et indiquerons la façon dont fut conduit le traitement.

G R O U P E I

SUJETS SENSIBLES à l'ISONIAZIDE

- Cha... 49 ans
Petite perte de substance discrète de la région moyenne du poumon droit. Bacilloscopie positive. Traitement associé : Isoniazide + Streptomycine. Examen demandé après 1 mois de traitement. Est également sensible à la Streptomycine.
- Mic... 36 ans
Lobite supérieure gauche rétractile et largement excavée.
100 jours d'Isoniazide et 23 g de Streptomycine à laquelle le malade est sensible.
- Boe... 17 ans
Infiltration avec grosse cavité de la région sus-scissurale droite.
Pneumothorax inefficace - Extra-pleural.
Avait reçu 30 g de Streptomycine et 1 kg de P.A.S.
Examen demandé après 1 mois de traitement I.N.H.+ Streptomycine.
- Mar... 50 ans
Infiltration de tout le champ pulmonaire droit avec plusieurs pertes de substance.
100 jours d'Isoniazide et 45 g de Streptomycine.
Streptomycinosensible.
- Cha... 53 ans
Tuberculose bilatérale avec infiltration nodulaire du sommet droit et cavité rétroclaviculaire gauche. Traité par l'Isoniazide seul.
Avait reçu auparavant 20 g de Streptomycine à laquelle il est sensible.
- Duc... 48 ans
Tuberculose macronodulaire à prédominance droite. D'abord traité par Streptomycine + P.A.S. ; avant la fin de cette cure, début du traitement à l'Isoniazide.
Streptomycinosensible.

Lac... 45 ans

Infiltration en plage de la totalité des deux champs pulmonaire.

Traitement associé I.N.H. + Streptomycine à laquelle le malade est sensible.

Fay... 52 ans

Infiltration diffuse des deux champs pulmonaires, excavée aux deux sommets.

N'a reçu de l'Isoniazide que pendant 1 mois, car aggravation. La température est en baisse depuis l'arrêt du traitement.

Sensible à la Streptomycine.

Her... 28 ans

Pneumothorax extra-pleural à droite ; à gauche cavité rétroclaviculaire.

En 1951, a reçu 50 g de Streptomycine.

Traitement associé : Isoniazide 100 jours + 47 g de Streptomycine à laquelle il est sensible.

Cha... 27 ans

Tuberculose bilatérale largement excavée aux deux sommets. Amélioré à gauche par les antibiotiques : disparition des pertes de substance aux tomo par Strepto - P.A.S.

Pneumothorax pour cavités droites. Actuellement se creuse à gauche.

Traité par l'Isoniazide soul. Est sensible à la Streptomycine.

Pou... 23 ans

Tuberculose bilatérale largement excavée au sommet gauche chez un diabétique.

Traitement associé : Isoniazide 3 mois et Streptomycine 29 g.

Sensible à la Streptomycine.

All... 50 ans

Tuberculose ulcéro-fibreuse.

Traité par association Isoniazide - Streptomycine.

Résiste à 20 unités de Streptomycine.

Mon... 56 ans

Tuberculose bilatérale avec à droite aspect radiologique de poumon droit détruit et à gauche infiltration macronodulaire dans tout le champ pulmonaire.

Traité par I.N.H. (100 jours) + Streptomycine.

Sensible à la Streptomycine.

G R O U P E II

SUJETS RESISTANTS à l'ISONIAZIDE

Ald... 18 ans

Grosse cavité de la partie moyenne du poumon droit.
Avait reçu auparavant 150 g de Streptomycine et
2 kg 500 de P.A.S.

Vu la persistance d'une volumineuse cavité, traité
3 mois à l'Isoniazide seul.

. Résiste à 10 gammas.

Bla... 27 ans

Tuberculeuse nodulaire du sommet droit ; cavité inter-
cléïdohilaire gauche traitée par pneumothorax.

3 mois d'Isoniazide seul, car avait reçu auparavant
de grandes quantités d'antibiotiques.

Résiste à 5 gammas.

Roc... 30 ans

Rechute bilatérale rapidement évolutive.

Aggravation malgré le traitement par P.A.S. (1 kg)
et Streptomycine (35 g), sans compter ce que la
malade avait reçu avant son entrée et qu'elle
n'avait pu préciser.

Traité par l'Isoniazide seul.

Résiste à 5 gammas.

Gis... 60 ans

Infiltration nodulaire du lobe supérieur gauche
excavé chez un diabétique.

Avait reçu auparavant 25 g de Streptomycine à la-
quelle il est sensible à 1 gamma.

100 jours d'I.N.H. seul.

Résiste à 10 gammas.

Bus... 60 ans

Lobite supérieure droite excavée avec infiltration
péri-scissurale gauche.

Traité par l'I.N.H. et Streptomycine (42 g).

Résiste 3 mois après la fin du traitement à
10 gammas et à 50 unités de Streptomycine.

Une nouvelle épreuve effectuée 1 mois après donne
les mêmes résultats.

- Des... 57 ans
Infiltration macronodulaire des deux champs pulmonaires.
Avait subi auparavant un traitement à la Streptomycine,
sans amélioration.
95 jours d'I.N.H. seul.
Résiste à 10 gammas.
- Orv... 28 ans
Bilatéralisation avec cavité rétroclaviculaire droite
chez un malade porteur d'un pneumothorax gauche.
Traité par 50 g de Streptomycine et P.A.S. I.V.
sans amélioration.
90 jours d'I.N.H. seul.
Résiste à 0,5 gamma.
- Bua... 22 ans
Infiltration macronodulaire des deux champs pulmo-
naires avec pertes de substance.
Rechute chez une malade traitée antérieurement par
pneumothorax et Streptomycine.
Au début de la rechute, reprise du traitement par la
Streptomycine (30 g), qui n'empêche pas l'évolution.
90 jours d'I.N.H. seul.
Résiste à 0,5 gamma et à 20 unités de Streptomycine.
- Cha... 60 ans
Infiltration de tout le champ pulmonaire droit avec
grosse cavité du sommet et nombreuses pertes de subs-
tance et rétraction thoracique.
110 jours d'I.N.H. seul.
3 mois après la fin du traitement résiste à 1 gamma.
- Her... 32 ans
Tuberculose bilatérale largement étendue avec deux
champs pulmonaires avec perte de substance.
80 jours d'I.N.H. seul.
Deux examens pratiqués à 4 et 7 mois après la fin du
traitement montrent la même résistance à 0,5 gamma
et 50 unités de Streptomycine.
- Vau... 48 ans
Volumineuse cavité du sommet gauche.
Avait déjà été traité par la Streptomycine. A son en-
trée, reprise du traitement par cet antibiotique qui
a déclenché des réactions d'intolérance telles (acci-
dents cutanés et conjonctivaux) que l'on a été obligé
de le supprimer et de le remplacer par l'I.N.H.,
d'autant plus que la collapsothérapie était impossible.
90 jours d'I.N.H. seul.
Résiste à 10 gammas.



Por... 37 ans

I.C. rétroclaviculaire gauche. Rechute chez un sujet porteur d'une thoracoplastie droite. Traitement associé à la Streptomycine. Résiste à 10 gammas.

Emb... 30 ans

Double pneumothorax avec cavité résiduelle sous collapsus. D'abord traité à la Streptomycine 80 g et P.A.S. 2 kg lère cure d'I.N.H. seul. En fin de traitement résiste à 10 gammas. Puis 2ème cure d'I.N.H. seul. Un mois après la fin de cette cure, résistance tombée à 1 gamma. 4 mois après, résistance encore diminuée à 0,5 gamma. Résiste à 20 unités de Streptomycine.

Com... 51 ans.

Tuberculose étendue aux deux champs pulmonaires avec grosse cavité aux deux sommets. Aggravation malgré la Streptomycine (35 g). Traité 3 mois par l'I.N.H. seul. Une première épreuve 4 mois après la fin du traitement montre une résistance à 10 gammas. Un nouvel examen pratiqué 3 mois après donne un résultat identique.

Vai... 23 ans

Lobite supérieure droite rétractile largement ulcérée et infiltration nodulaire avec petites ulcérations de la totalité du champ pulmonaire gauche. Surdité séquelle d'un traitement antérieur (Hôpital Broussais) par la Streptomycine (45 g), raison pour laquelle cet antibiotique n'a pas été repris. 3 mois d'I.N.H. seul. Résiste à 10 gammas et sensible à la Streptomycine.

Pal... 39 ans

Tuberculose bilatérale avec cavité rétroclaviculaire et évidemment du sommet gauche. Traité pendant 3 mois à l'I.N.H. seul; Vu l'ancienneté et la gravité des lésions et l'impossibilité où se trouvait la malade de préciser le traitement antérieur, on pouvait supposer qu'elle avait reçu de la Streptomycine ou du P.A.S. ; cette hypothèse n'ayant pas été vérifiée, est actuellement traitée par ces deux antibiotiques, dont on ne peut vraisemblablement attendre de résultats, vu l'étendue des lésions, qui ne permettent d'ailleurs pas la collapsothérapie. 4 mois après la fin du traitement résiste à 1 gamma. Un nouvel examen pratiqué 1 mois après donne le même résultat.

Pot... 52 ans

Tuberculose bilatérale ancienne déjà traitée par double pneumothorax.

Rechute avec infiltration des deux sommets et cavité rétroclaviculaire gauche.

Avait reçu de la Streptomycine (plus de 100 g) et du P.A.S. avant son entrée.

Traité pendant 3 mois par l'I.N.H. seul.

Résiste à 10 gammas.

Thi... 43 ans

Pyopneumothorax gauche et infiltration macronodulaire du poumon droit avec grosse cavité au sommet, chez malade porteur d'une amylose hépatique et rénale à la suite d'une localisation épидидymaire.

Traité par 125 g de Streptomycine.

Traité 50 jours par l'I.N.H. seul.

L'Isoniazide est très bien toléré, malgré l'amylose confirmée par une épreuve au rouge Congo positive à 100 %.

Résiste à 1 gamma et à 50 unités de Streptomycine.

Dub... 30 ans

Infiltration et cavité sus-scissurale droite chez un malade traité antérieurement par pneumothorax gauche.

Avant l'entrée avait subi un traitement à l'I.N.H. pendant 3 mois.

Streptomycine 35 g.

A reçu 21 perfusions de P.A.S. + I.N.H.

Résiste à 1 gamma, et à la même quantité de Streptomycine.

Her... 43 ans

Petites portes de substance résiduelles sous thoraco avec expectoration positive.

Traité par l'I.N.H. associé à la Streptomycine.

Résiste à 10 gammas et à 1 unité de Streptomycine.

oo

oo

oo

Si nous examinons la liste des malades du premier groupe nous pouvons constater que sur 13 malades, 8 d'entre eux ont reçu de la Streptomycine en même temps que de l'Isoniazide ; 11 avaient déjà été traités par la Streptomycine mais avaient conservé leur sensibilité à l'égard de cet antibiotique.

Le titrage de résistance à la Streptomycine effectué après la fin du traitement a montré que tous les sujets de ce groupe étaient sensibles à cet antibiotique, sauf l'un d'eux qui résiste à 20 unités.

En ce qui concerne le second groupe, nous pouvons faire les remarques suivantes :

1°) Parmi ces 2I malades le degré de résistance s'établit ainsi :

- 1 résiste à 0,1 gamma.

- 3 résistent à 0,5 gamma.

ces 3 malades, de même que le précédent ont été traités par l'Isoniazide seul.

- 4 résistent à 1 gamma, parmi lesquels 3 ont reçu uniquement de l'Isoniazide et 1 a subi un traitement associé I.T.H. + P.A.S.

- 2 résistent à 5 gammas, qui ont été traités à l'Isoniazide seul.

- 11 résistent à 10 gammas.

Parmi ceux-ci, 2 avaient reçu de la Streptomycine en même temps que l'I.N.H. ; les 9 autres ont été traités par l'I.N.H. seul.

Soit sur 21 malades isoniazidorésistants, 17 d'entre eux le sont devenus après traitement par l'Isoniazide seul. Pour les 4 autres, le traitement avait été mixte (3 : I.N.H. + Streptomycine et 1 : I.N.H. + P.A.S.)

Précisons que lorsque le traitement fut institué par l'Isoniazide seul, il s'agissait de malades ayant reçu d'autres antibiotiques, soit qu'ils n'en aient pas retiré de bénéfice, soit qu'ils leur soient devenus résistants.

2°) Pour 11 d'entre eux, il a été pratiqué après la fin du traitement une épreuve de Streptomycinorésistance :

- 5 résistent à 20 unités et plus
- 3 résistent à 1 unité
- 3 sont sensibles.

Mais chez 2 d'entre eux, la Streptomycine doit être interrompue à cause d'accidents d'intolérances (surdité pour l'un, accidents cutanés et conjonctivaux pour l'autre); chez les autres, le fait que la Streptomycine n'amenait aucune amélioration, ni clinique, ni radiologique, à conduit au traitement par l'Isoniazide.

3°) En ce qui concerne l'évolution de la résistance, une fois celle-ci installée, nous pouvons constater que pour 3 malades, celle-ci est restée identique, tandis que pour un la résistance est passée de 10 gammas à 1, puis 0,5.

Ce qui montre que l'isoniazidorésistance n'est pas nécessairement définitive. Mais nous redirons qu'un recul plus grand et un nombre de cas supérieur seront nécessaires pour apprécier cette évolution.

Si l'on considère l'ensemble de ces 34 malades, il apparaît que sur 20 qui ont été traités par l'Isoniazide seul, 17 sont devenus résistants après 3 mois de traitement, soit 85 %, se répartissant ainsi :

1	résistant à	0,1 gamma	soit	15 %
3	"	0,5 "	"	15 %
3	"	1 "	"	15 %
2	"	5 "	"	10 %
8	"	10 "	"	40 %

On peut remarquer que la plus forte proportion d'isoniazidorésistants le sont à 10 gammas, ce qui tendrait à montrer que lorsque la résistance à l'Isoniazide s'installe, elle croît rapidement vers des taux élevés.

D'autre part, sur 14 malades pour lesquels fut institué un traitement associé, nous comptons 4 isoniazidorésistants, soit 28 %.

Parmi ces 4 malades, 3 qui furent traités par l'association I.N.H. + Sptretomycine, résistent à 10 gammas ; le quatrième traité par P.A.S. + I.N.H. ne résiste qu'à 1 gamma.

oo

oo oo

Sans prétendre tirer des conclusions définitives d'un nombre aussi restreint de cas, nous pouvons pourtant noter que le risque est grand de voir paraître une isoniazidorésistance et à un taux élevé si on utilise l'Isoniazide seul.

Dans le cas des traitements associés, on ne peut prétendre éviter l'apparition de l'isoniazidorésistance, et nous venons de constater qu'elle peut aussi dans ce cas atteindre un taux considérable. Pourtant, on peut espérer retarder son apparition et permettre ainsi au malade de bénéficier plus longtemps du traitement par l'Isoniazide.

Aussi pouvons-nous nous ranger à l'avis de E. BERNARD lorsqu'il écrit, en présentant une étude sur le traitement par l'Isoniazide seul :

" Notre statistique porte sur peu de cas ; elle ne
" saurait cependant être étendue puisque nous n'aurons plus
" jamais à traiter de tels malades par l'Isoniazide seul ".

Il est vrai que les cas que nous avons pu étudier , concernaient des malades qui avaient été traités par les autres antibiotiques et qui leur étaient devenus résistants ou avaient vu leur état s'aggraver malgré une sensibilité in vitro, à l'apparition de l'Isoniazide, cet antibiotique leur avait été administré en quelque sorte comme ultime secours.

oo

oo

oo

DEUXIEME PARTIE

Le titrage de la résistance conduit à évoquer la teneur du sang en antibiotique, avec les réserves que vous avons déjà formulées quant à la relativité de la concurrence de ces deux chiffres.

Le Dr. RENARD nous a conseillé d'examiner s'il était possible d'améliorer le taux plasmatique d'Isoniazide ; ayant constaté que le taux sanguin en P.A.S. augmente en utilisant des prises bloquées, il jugea intéressant de rechercher si un résultat analogue pouvait être obtenu avec l'Isoniazide.

D'ailleurs, pendant le cours de ce travail des résultats furent publiés par BENDA et par GERIEZ-RIEUX où sont évoqués les chiffres obtenus par ce mode d'administration.

Les taux d'isoniazidémie sont variables selon la voie d'introduction. Toutes ont été utilisées ou expérimentées. Le plus fréquemment, le médicament est administré par os et classiquement à la dose de 250 mg, répartie en 3 fois : un comprimé de 50 mg le matin, 2 après le repas de midi et 2 le soir. On obtient ainsi une isoniazidémie qui varie entre 1,2 et 3,4 gammas/cc de plasma. Nous donnerons plus loin les chiffres que nous avons obtenus.

GERNEZ-RIEUX, en augmentant progressivement les doses, par ingestion unique, est arrivé à des taux de 22 gammas/cc, mais les doses nécessaires pour parvenir à cette concentration (40 mg/Kg) amenèrent des troubles toxiques qui durent faire suspendre l'expérimentation.

Le même auteur a obtenu par voie intramusculaire du 1/3 de la dose quotidienne, une concentration identique à celle obtenue per os.

La voie rectale donne des résultats comparables à la voie orale. La perfusion intraveineuse, à doses de 250 à 500 mg, facilement réalisable chez les sujets traités simultanément par le P.A.S. I.V. a donné à PIERRE-BOURGEOIS des taux très élevés de l'ordre de 20 gammas ; pour BENDA, les taux obtenus sont beaucoup plus modestes et se situent autour de 5 gammas/cc.

La commodité de l'administration par os étant une raison de plus de chercher une amélioration de l'isoniazidémie par cette voie, nous donnerons les résultats que nous avons obtenus après avoir décrit la méthode de dosage que nous avons utilisée.

DOSAGE de l'ISONIAZIDE dans le SANG

Il peut s'effectuer selon deux méthodes :

1°) dosage bactériologique : il est analogue au mode de dosage utilisé entre autres pour la Pénicilline et consiste à mesurer la zone d'inhibition d'une culture en présence du plasma étudié.

Ce dosage décrit par TABENKIN et collaborateurs utilise la méthode de diffusion sur plaques et le *Mycobacterium Cutyricum* ATCC n° 362 comme organisme test. La lecture s'effectue au bout de 18 à 24 heures ; elle donne une approximation de $\pm 15 \%$ et ses résultats concordent avec le dosage chimique.

Mais elle ne convient que pour les liquides biologiques renfermant au moins 5 gammas/cc d'Isoniazide ; si elle peut être utile pour le dosage dans l'urine, où l'on rencontre des concentrations allant jusqu'à 200 gammas/cc, elle est donc peu praticable pour le plasma.

2°) dosage chimique qui est le plus couramment utilisé. Il s'agit de la méthode décrite par KELLY et POET.

Principe du dosage :

L'Isoniazide, hydrazide de l'acide isonicotinique est extrait du plasma, puis hydrolysé par l'acide chlorhydrique à chaud qui scinde la molécule en acide isonicotinique et hydrazide.

L'hydrazide donne avec le para-diméthyl aminobenzaldéhyde une coloration jaune, par combinaison avec la fonction aldéhyde, que l'on compare avec une gamme étalon.

Technique :

1°) Précipitation des protides du plasma.

Dans un flacon de 60cc, on introduit 3cc de plasma, auxquels on ajoute 3,2 gr de sulfate d'ammonium et 1cc de Na DH 0,5 N.

2°) Extraction de l'Isoniazide.

Elle comprend deux phases :

1 - Au mélange ainsi obtenu, on ajoute 40cc d'une solution à 20 % d'alcool isoamylique dans l'éther.

On porte à l'agitateur de Kahn pendant 30 minutes.

2 - On prélève 30cc du liquide clair, auxquels on ajoute 4cc d'acide chlorhydrique N/10.

On agite à nouveau pendant 5 minutes.

3°) Hydrolyse et réaction colorée :

On prélève 3cc de liqueur acide, auxquels on ajoute 1/2cc d'acide chlorhydrique 6 N et 1cc du réactif au para-diméthylaminobenzaldéhyde, préparé comme suit :

- Dans 20cc d'alcool à 95°, dissoudre 1,20 gr de para-diméthylaminobenzaldéhyde,
- ajouter 2cc d'acide chlorhydrique 12 N puis 3 gr de noir Norit et filtrer.



Le réactif doit être préparé extemporanément et utilisé de suite. Il importe d'opérer correctement la décoloration, à tout le moins de la pousser au maximum.

On porte le mélange au bain-marie bouillant pendant 45 minutes.

4°) Comparaison avec la gamme étalon.

1 - Elle s'effectue au spectrophotomètre à 460, après avoir ramené au volume initial avec de l'acide chlorhydrique N ou de l'alcool à 95°. En effet, chaque tube perd 1/2 à 1 cc, vraisemblablement par évaporation de l'alcool du réactif. Nous avons utilisé un spectrophotomètre Coleman.

2 - La gamme étalon.

Deux possibilités s'offrent à nous : soit introduire des quantités connues d'Isoniazide dans du plasma, ou mieux dans un mélange de plasmas que l'on traite comme du plasma étudié, soit, étant donné que la réaction colorée s'effectue en fait sur une solution chlorhydrique d'Isoniazide, préparer des étalons avec des quantités connues de produit en solution chlorhydrique. Le risque d'erreur en utilisant la seconde manière résiderait dans l'éventualité d'une extraction incomplète de l'Isoniazide du plasma. Or, l'expérience nous a montré que, à condition que l'agitation soit effectuée correctement, on extrait la totalité de l'Isoniazide.

Nous avons donc opté pour la seconde méthode qui présente l'avantage de la facilité technique.

Nous préparions, et ceci pour chaque série de dosage afin d'éviter le risque d'erreur, une solution d'Isoniazide à 10 gammas/cc dont nous mettions dans des tubes 0,25 - 0,50 - 0,75 - 1 - 1,25 et 1,50 cc , où nous ajoutions respectivement 2,75 - 2,50 - 2,25 - 2 - 1,75 et 1,50 cc d'HCl N/10. Sur chacun d'eux nous effectuions l'hydrolyse et la réaction colorée.

A chaque dosage, nous dressions une courbe de la densité optique en fonction de la concentration.

Il nous a paru préférable de fixer à 15 gammas/3 cc soit 5 gammas/ cc la limite supérieure de la gamme, car au-delà la courbe s'infléchit, et il vaudrait mieux en cas de nécessité diluer le plasma afin de se placer dans la région la plus favorable de la courbe.

Enfin, il nous a paru utile, lors de chaque dosage de préparer un tube témoin contenant 3 cc d'HCl N/10, 1/2 cc d'HCl 6 N et 1 cc de réactif au paradiéthylaminobenzaldéhyde porté au bain-marie 45 minutes, précaution supplémentaire afin de parer à une éventuelle erreur de technique.

5°) Calcul des résultats.

Etant donné que sur les 40 cc de la solution extractive d'alcool isomylque on prélève 30 cc, on ne retire

que les $3/4$ d'Isoniazide ; de même, on ne reprend que 3 des 4 cc d'acide chlorhydrique N/10. Donc, il faut multiplier le chiffre lu sur la courbe par $16/9$, soit pour ramener à 1 cc, puisque la prise d'essai est de 3 cc, par 0,59.

Il nous semble utile de préciser certains points de cette technique :

1°) Le dosage doit être effectué sur un plasma conservé à la glacière, et dans les plus brefs délais, en tous cas moins de 24 heures après la prise de sang.

2°) L'extraction doit être exactement effectuée dans les conditions indiquées, faute de quoi, il en résulterait une erreur par défaut.

3°) Le réactif doit être utilisé au plus tôt après sa préparation et sa teinte doit être jaune pâle.

Si le réactif est d'une teinte trop intense, on constate des anomalies dans la courbe d'étalonnage, qui rendent le dosage très aléatoire. Nous avons même noté en pareil cas un témoin présentant une densité optique supérieure aux tubes étalons. Il convient donc de prolonger suffisamment le contact avec le noir Norit avant utilisation. Il nous a semblé qu'un passage très court au bain-marie, de l'ordre de quelques secondes, amène une meilleure décoloration.

4°) Il a été signalé que les sulfamides, le P.A.S. et la Streptomycine donnent une réaction colorée identique, mais que ces corps ne sont pas extraits du plasma dans les conditions où l'on opère.

oo

oo . oo

Nous avons effectué 42 dosages chez 24 malades de l'Hôpital Sanatorium Sabourin, dont 23 dosages après posologie habituelle par prises séparées et 19 après prises bloquées.

Dans le cas des prises séparées, les malades ont absorbé 1 comprimé de 50 mg d'Isoniazide le matin, 2 après le repas à midi et 2 autres le soir. Les prises de sang furent effectuées à 14 heures.

Dans le cas des prises bloquées, les 5 comprimés soit 250 mg furent ingérés entre 10h. $\frac{1}{2}$ et 11h. $\frac{1}{2}$ et les prises de sang eurent lieu à 13h.30.

Les mesures furent donc effectuées deux heures après l'absorption de l'Isoniazide, ce qui correspond d'après la majorité des auteurs au moment où la concentration plasmatique est la plus élevée.

Voici les résultats que nous avons obtenus,
exprimés en gamma/cc :

<u>Nom du malade</u>	<u>Prises séparées</u>	<u>Prises bloquées</u>
MO ...	1,5	
CH ...	1,8 - 1,6	5,3
FO ...	1,5	4,2
FR ...	1,5 - 2,5 - 2,5	
BA ...	1,2 - 1,7	
VA ...	1,2 - 2,7	4,2
ME ...	1,5 - 1,2 - 1,6	4,6
SI ...	2,3	6,4
HE ...	3,4	
CA ...	3,5	4,6
SO ...	3,3	
LA ...		6
CH ...	2,7	5,9
JO ...		4,4
DR ...	2,3	4,3
JU ...		4
TH ...	3,2 - 1,2	<u>7,6</u>
PI ...		6,9
GE ...		5,8
SA ...		7,7
MO ...		<u>6,3</u>
LI ...	1,3	<u>6,8</u>
BR ...		<u>5,4</u>
FA ...		7,8

D'après ce tableau, nous pouvons remarquer que, après prises séparées, la concentration plasmatique s'établit entre 1,2 et 3,5 gammas/cc.

Tandis qu'après prises bloquées, on peut atteindre des concentrations plasmatiques allant jusqu'à 7,6 gammas/cc.

Pour plusieurs malades nous avons effectué le dosage après absorption du médicament selon les deux modes ; l'opposition des résultats est remarquable.

Dans la colonne correspondant aux prises bloquées il est des chiffres soulignés. Ils correspondent à des malades ayant absorbé l'Isoniazide après le repas, la prise de sang ayant été effectuée deux heures après. On peut constater que l'isoniazidémie est aussi élevée, de 5,4 à 7,6 gammas/cc.

Nous pouvons d'ailleurs rapprocher ces chiffres de ceux donnés par BENDA et collaborateurs, après ingestion d'une dose unique de 250 mg, et qui sont situés entre 4,5 et 5 gammas ; ceux obtenus par GERNEZ-RIEUX dans les mêmes conditions sont légèrement inférieurs.

oo

oo.

oo

Il apparaît donc qu'il y a intérêt à ce que l'Isoniazide soit pris en prises bloquées, puisqu'à dose égale de 250 mg on obtient une concentration plasmatique supérieure, et que d'autre part, les malades ne présentent pas d'avantages de signes d'intolérance que ceux traités par la posologie habituelle.

On peut ainsi espérer dépasser le taux de 5 gammas/cc, et forcer dans une certaine limite le taux de résistance de certains malades.

Nous insistons à nouveau sur la relativité d'un tel dépassement, qui s'il peut d'abord satisfaire l'esprit devra être corroboré par les résultats cliniques pour acquiescir sa pleine valeur.

oo

oo oo

Au moment où nous terminions ce travail, quelques malades de l'Hôpital Sanatorium Sabourin furent traités par l'Isonicotylhydrazone de la glycuronolactone.

Etant donné la parenté chimique de ce composé avec l'Isoniazide, nous avons eu la curiosité d'en effectuer le dosage dans le plasma, en pensant que la méthode de KELLY-POFF pouvait s'y appliquer, ce dont nous avons d'ailleurs confirmation.

Vu les quantités absorbées (jusqu'à 20 comprimés à 10 cg) nous avions le désir d'en connaître le taux plasmatique.

Nous avons obtenus effectivement des chiffres élevés, dont certains dépassaient 15 gammas/cc.

Il ne nous a pas été possible malheureusement d'effectuer des titrages de résistance à cet antibiotique (qui a été prescrit à des malades devenus isoniazidorésistants), de sorte que nous ne pouvons conclure sur l'intérêt thérapeutique de ces taux, pour élevés qu'ils soient.-



C O N C L U S I O N S

De l'examen des cas qu'il nous a été donné d'étudier nous pouvons conclure que :

- 1°) Le développement de la résistance à l'Isoniazide est plus fréquent chez les malades traités par cet antibiotique seul.
- 2°) L'isoniazidorésistance apparaît plus souvent chez les malades antérieurement traités par la Streptomycine et lui étant devenus résistants.
- 3°) L'association de l'Isoniazide avec un autre antibiotique diminue le risque d'apparition d'une isoniazidorésistance mais ne l'élimine pas.

Néanmoins, la prudence recommande un traitement associé.

- 4°) L'ingestion de l'Isoniazide par prises bloquées de 250 mg, bien tolérées, permet d'obtenir une concentration plasmatique plus élevée que par prises séparées à

la même dose, ce dont le malade parvenu à un certain degré de résistance peut bénéficier.

5°) Les concentrations élevées obtenues avec l'Isonicotylhydrazine de la glycuronolactone peuvent laisser espérer que l'on pourra forcer certains taux de résistance.-

Etienne BERNARD

V U

LE DOYEN :

Dûment signé et cacheté.

VU et PERMIS d'IMPRIMER

LE RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS

Dûment signé.

B I B L I O G R A P H I E

- BENDA (R) MORELEC (R) GUILBERT (Mme) - Etude comparée du taux de concentration sanguine de l'Isoniazide administré sous forme de perfusion intra-veineuse ou per os.
Rev.Tuberc.Fr. 17 n°3, 1953, 347 - 51
- BERNARD (E) KREIS (B) - La méthode de culture sur lames du bacille de Koch. Son intérêt dans la recherche de la Streptomycine-résistance.
Rev.Tuberc. Fr. 13, 1949, 124
- BERNARD (E) KREIS (B) BRUN (Mme O) - Sur la résistance à l'Isoniazide.
Rev.Tuberc. Fr. 17 n°3, 1953, 237 - 44
- BOWEN (D.A.L.) COLLINS (D.M.) - Development of drug resistance to Isoniazid in cases of pulmonary tuberculosis.
Tubercle G.B. (Sept. 1952) 33 n° 9, 276 - 8
- BUCK (L) SCHWITZER (R.J) - The development of drug resistance of Mycobacterium tuberculosis to isoniazidic acid hydrazide.
Amer. Rev. Tuberc. (Juin 1952) 65 n°6, 759 - 60
- CANBACK (T) - Note sur le dosage de l'Hydrazide de l'acide isonicotinique.
J. Pharm. Pharmacol. G.B. (Juin 1952) 4 n°6, 407
- COLETOS (P.J) - L'évolution de la résistance bacillaire chez les tuberculeux pulmonaires en traitement par l'Isoniazide.
Rev. Tuberc. Fr. 17 n° 1-2, 75-89
- COLETOS (P.J) BOISVERT (H) ORIOT (Mlle E) - Méthode de titrage de la sensibilité du Mycobacterium tuberculosis aux antibiotiques.
Ann. Inst. Pasteur 79 1950 288 - 97
- DYE (W.E) LYNCH (H.P) BREES (A.G) - Incidence of bacterial resistance encountered with tuberculosis chemotherapy regimens employing Isoniazid alone and in combination with intermittent Streptomycin.
Amer. Rev. Tuberc. (Janvier 1953) 67 n°1, 106 - 7

- FUSILLO (M.H) WAGNER (B.H) KUHNS (D.H) - Relation entre la sensibilité à la Streptomycine du M. tuberculosis et l'action des Hydrazines de l'acide isonicotinique (Rimifon et Marsalid).
Antibiot. and Chem. U.S.A. (Sept. 1952) 2, n°9
484 - 6
- GERNEZ-RIEUX (Ch) - Etude expérimentale et résultats des observations cliniques concernant l'action tuberculostatique de l'I.N.H.
Rev. Tuberc. Fr. 17 n° 1 - 2, 48 - 69
- GERNEZ-RIEUX (Ch) BEERENS (H) FABRE (H) FOURNIER (P)
TACQUET (A) - A propos de l'évolution de la sensibilité à l'I.N.H. chez les tuberculeux pulmonaires traités par l'Isoniazide.
Rev. Tuberc. Fr. 17 n° 1 - 2, 176 - 8
- GOULDING (R) KING (H) KNOX (R) ROBSON (J.H) - Relation entre la résistance in vitro et in vitro du B.K. à l'I.N.H.
Lancet G.B. (1952) n°6724, 69 - 70
- HOBBY (G.L) LEVERT (T.F) - Resistance to isonicotinic acid hydrazide.
Amer. Rev. Tuberc. (Juin 1952) 63 n°6 771 - 4
- KELLY (J.M) POET (R.B) - The estimation of Isonicotinic Acid Hydrazide in biologic fluids.
Amer. Rev. Tuberc. (Avril 1952) 65 n°4, 484 - 5
- KNOX (R) KING (M.B) WOODROFFE (R.C) - Action de l'I.N.H. sur Mycobacterium tuberculosis in vitro.
Lancet G.B. (Nov. 1952) n° 6740, 854 - 8
- LETACON (J) DUBREUIL (P) POULET (J) FOURCHON (J) - Sensibilité à l'hydrazide de l'acide isonicotinique des bacilles de Koch isolés de l'expectoration de 29 malades avant et pendant traitement.
- LEVADITI (C) HENRY-LVE (J) - La résistance acquise du Mycobacterium tuberculosis à l'égard de l'I.N.H.
Ann. Inst. Pasteur (Déc. 1952) 83 n° 6 800 - 2
- LINZ - LECOQ - Etude in vitro de la sensibilité et de la résistance du bacille de Koch à l'I.N.H.
C.R. Soc. Biol. Fr. (Sept. 1952) 1444 - 51
- LOTTE (Mlle A) POUSSIER (Mlle J) - Traitement de 414 tuberculeux pulmonaires par l'Isoniazide.
Rev. Tuberc. Fr. 17 n° 1 - 2, 1 - 29
- MIDDLEBROCK (G) - Sterilization of tubercle bacilli by isonicotinic acid hydrazide and the incidence of variants resistant to the drug in vitro.

- MITCHISON (D.A) - Titration of strains of tubercle bacilli against Isoniazid.
Lancet 6740 , 1952 , 858 - 60
- PIERRE - BOURGEOIS - VIC - DUPONT - ROY (A) - les perfusions d'Isoniazide.
Sem. Hôp. Paris (1953) 29 n° 19 874 - 6
- REHARD (J) COULT (L) RIMBA LT (Y) - La vie orale dans l'administration du P.A.S. Thérapie (1952) n°4 362-7
- RIST (N) - La résistance du bacille tuberculeux à l'hydrazide isonicotinique.
Press.Méd. Fr. (Mai 1952) 60 n° 37 806 - 7
- RIST (N) GRUMBACH (Mlle F) - L'hydrazide isonicotinique
Activité antituberculeuse chez la souris -
Création de souches résistantes in vitro.
Comm. Soc. Fr. Microbiol. (Séance du 3 Avril 1952)
- RIST (N) GRUMBACH (F) - La résistance du bacille tuberculeux à l'I.N.H.
Rev. Tuberc. Fr. (1952) 16 n° 7 - 8, 665 - 9
- RUBIN (S) DREKTER (L) SCHEINER (J) RITTER (H.de) - Détermination of blood plasma levels of hydrazine derivatives of isonicotinic acid.
Dis. Chest.U.S.A. (Avril 1952) 21 n°4 439 - 49
- STEENKEN (W) MEADE (G.M) VOLINSKY (E) COATES (E.O) -
Demonstration of increased drug resistance of tubercle bacilli from patients treated with hydrazides of isonicotinic acid.
Amer. Rev. Tuberc. (Juin 1952) 65 n°6 754 - 8
- SZYBALSKI (W) BRYSON (V) - Bacterial resistance studies with derivatives of isonicotinic acid.
Amer. Rev. Tuberc. (Juin 1952) 65 n°6, 768 - 70
- TABENKIN (B) DOLAN (B) JOHNSON (H.G) NUTLEY (N.J) - Dosage microbiologique de l'I.N.H.
Pro. Soc. Exper. Biol. Med. (Août-Sept. 1952) n°4, 613 - 5
- WIESMANN (E) WANNER (J) TANNER (E) - Premières observations sur la résistance à l'I.N.H.
Schweiz. Méd. Schr. (Août 1952) 82 n°31, 785 - 7

